

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 35/78		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/01143
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Januar 1998 (15.01.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/03561		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juli 1997 (05.07.97)			
(30) Prioritätsdaten: 196 27 376.5 6. Juli 1996 (06.07.96) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AAR PHARMA [DE/DE]; Adler Apotheke, Alleestrasse 11, D-42853 Remscheid (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUEPP, Michel, O. [DE/DE]; Aar Pharma, Adler Apotheke, Alleestrasse 11, D-42853 Remscheid (DE).			
(74) Anwälte: JÖNSSON, Hans-Peter usw.; Deichmannhaus am Dom, D-50667 Köln (DE).			
Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
(54) Title: USE OF ARTICHOKE (CYNARA) EXTRACTS			
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ARTISCHOCKEN-(CYNARA)-EXTRAKTEN			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to a novel use of artichoke (cynara) extracts, in particular dry extracts, optionally in combination with echinacea extracts and/or stinging nettle (urtica) extracts for the preparation of drugs and orally-administered drugs. The invention relates, in particular to the use of dry artichoke (cynara) extracts also in conjunction with echinacea and/or urtica extracts for preparation of drugs for treatment of diseases of the small intestine (damage caused by medication or infection), of the bone marrow (aplasia and insufficiency, for example as a result of agranulocytosis caused by medication or radiation), of the thymus (dysfunction, aplasia or hypoplasia), of the spleen (dysfunction), lymph nodes (aplasia or hypoplasia as a result of damage caused by drugs or radiation) for adjuvant therapy, also in conjunction with chemical drugs, of analgesia, liver, pancreas and kidney diseases, of hypertonia and malignant tumours, in particular carcinoma of the breast, portio vaginalis cervicis, colon or prostate. Dry cynara extracts are also suitable for cellular immunostimulation, for treatment of leucocytopenia, granulocytopenia, lymphocytopenia, erythrocytopenia and immunoglobulin deficiency states, and also for clinical pictures caused by bacteria or viruses, such as inflammatory diseases of the small intestine, the pancreas and the kidneys, hepatitis A, B and C, skin lesions (ulcus cruus) herpes simplex I and II and herpes zoster.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Gegenstand der Erfindung ist eine neue Verwendung von Artischocken-(Cynara)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten, gegebenenfalls in Kombination von Echinacea-Extrakten und/oder Brennessel-(Urtica)-Extrakten, zur Herstellung von Arzneimitteln sowie oral applizierbare Arzneimittel. Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von Artischocken-(Cynara)-Trockenextrakten auch in Kombination mit Echinacea und/oder Urtica-Extrakten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Dünndarms (medikamenten- oder infektionsbedingte Schädigungen), des Knochenmarks (Aplasie und Insuffizienz, zum Beispiel als Folge von medikamenten- oder strahlenbedingter Agranulozytose), des Thymus (Dysfunktion, Aplasie oder Hypoplasie), der Milz (Dysfunktion), Lymphknoten (Aplasie oder Hypoplasie infolge medikamenten- oder strahlenbedingter Schädigung) - zur adjuvanten Behandlung - auch in Kombination mit Chemopharmaka - der Analgesie-, der Leber-, der Bauchspeicheldrüsen- und Nierenkrankheiten, der Hypertonie sowie maligner Tumoren, insbesondere von Mamma-, Portio-, Kolon- oder Prostatakarzinom. Cynara-Trockenextrakte sind weiterhin zur zellulären Immunstimulation, zur Therapie von Leukozytopenie, Granulozytopenie, Lymphozytopenie, Erythrozytopenie sowie Immunglobulin-Mangelzuständen; außerdem bei bakteriell und viral induzierten Krankheitsbildern, wie entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms, der Bauchspeicheldrüse und der Nieren, Hepatitis A, B und C, Hautläsionen (Ulcus cruus), Herpes simplex I und II wie auch Herpes zoster geeignet.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabon	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Montenegro	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	R	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

VERWENDUNG VON ARTISCHOCKEN-(CYNARA)-EXTRAKTEN

Gegenstand der Erfindung ist eine neue orale Verwendung von Artischocken-(Cynara)-Extrakten, gegebenenfalls in Kombination mit Echinacea-Extrakten und/oder Brennessel-(Urtica)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten.

5 Etwa seit dem 16. Jahrhundert wird mit der weiten Verbreitung der Kräuterbücher die Kenntnis von der Verwendbarkeit der Artischocke als Arzneimittel allgemein angesehen.

10 Sie wird in der Volksmedizin bei Verdauungsstörungen empfohlen, wenn diese durch Unterproduktion von Gallenflüssigkeit bedingt sind und stellt ein Leber- und Gallenmittel dar. Verwendet wurden die wäßrigen oder alkoholischen Auszüge der Droge.

15 Als zweiter Wirkungsbereich wurde auf einen deutlichen diuretischen Effekt hingewiesen, was den Gebrauch der Pflanze auch als Entwässerungsmittel begründete. Die damit verbundene erhöhte Ausschwemmung harnsaurer Salze durch verstärkte Diurese begründet die Verwendung der Droge als Antirheumatikum. Vereinzelt wurde sie auch als Antidiabetikum vorgeschlagen. Bereits im Jahre 1934 wurde aus Artischockenblättern eine damals chemisch nicht definierte
20 Verbindung isoliert, die man aber schon als den therapielevanten Inhaltsstoff bezeichnete. Diese Verbindung wurde erst im Jahre 1954 als Cynarin identifiziert. Im Gesamtextrakt sind offensichtlich ergänzend oder synergistisch wirkende Substanzen enthalten. Der Gesamtextrakt kann auch durch die Einnahme der frischen Pflanze ersetzt werden. Der Wirkstoff Cynarin ist nicht genuin enthalten,
25 sondern entsteht im Verlauf der Aufarbeitung beim Kochen in wäßrigen Medien. Als wichtige Inhaltsstoffe sind die drei Substanzklassen Caffeoylechinasäuren, Bitterstoffe und Flavonoide zu nennen.

Für pharmazeutische Zwecke werden die großen Grundblätter, möglichst aus der einjährigen Grundblattkultur, verwendet. Diese liefern den höchsten Gehalt an choleretisch wirksamen Inhaltsstoffen. Wertbestimmend für die Droge ist die Gesamtheit der Caffeoylchinasäuren, denn das therapeutische Wirkprinzip der Artischockenextrakte beruht auf der Gesamtheit der Caffeoylchinasäuren und nicht auf dem isolierten Cynarainhaltsstoff Cynarin allein. Gute Drogen enthalten wenigstens 0,2 % Caffeoylchinasäuren.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung von neuen Arzneimitteln und damit neue Therapiemöglichkeiten durch Anwendung von Artischocken-Extrakten.

Demgemäß besteht eine erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung in der Verwendung von Artischocken-(Cynara)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten zur Senkung der Serumwerte von Blutglucose, Kreatinin und/oder Bilirubin, zur zellulären Immunstimulation, zur Therapie von Leukozytopenie, Granulozytopenie, Lymphozytopenie und zur infektiösen- und chemisch bedingten Organ- und Gewebeschädigungen, insbesondere des O-MALT-Systems des Dünndarms, des Knochenmarks, des Thymus, der Milz, der Lymphknoten, der Leber, der Bauchspeicheldrüse und der Nieren.

Bevorzugte Ausführungsformen sind den abhängigen Ansprüchen zu entnehmen. Erfindungsgemäß konnten durch In-vivo-Studien an Ratten mit einem Trockenextrakt in der galenischen Zubereitung als Granulat - aus der Frischpflanze von Artischockenblättern - definierte Parameter des Kreislauf und Immunsystems sowie definierter Funktionen von Leber, Bauchspeicheldrüse und Nieren beeinflusst werden.

Die verwendete Prüfsubstanz, die in einer Menge von 100 mg pro kg/KGW ingesetzt wurde, induziert :

- einen von der Kontrollgruppe leicht negativ abweichenden Effekt der durchschnittlichen Körpergewichtsentwicklung, der auf eine diuretische Wirkung zurückgeführt wird;
- keine verwertbaren Änderungen der durchschnittlichen Organgewichte von Milz und Thymus;
- eine Zunahme der Zellzahlen von Leukozyten, segmentkernigen Granulozyten sowie Lymphozyten, T-, B-, Helfer-, Suppressor- und NK-Zellen als Ausdruck einer zellulären Immunstimulation, wobei besonders die dominante spezifische Zunahme der B-Lymphozyten hervorzuheben ist,
- eine Abnahme der Gehaltswerte von Kreatinin, Bilirubin, Harnstoff, Cholesterin, Triglyzeride, Glucose und GPT.

Als therapeutisch wünschenswert werden angesehen:

- die Senkung der Cholesterin- und Triglyzeridwerte im Sinne einer positiven Beeinflussung pathologischer Fettstoffwechselstörungen und somit Herabsetzung atherogener Risikofaktoren;
- die generelle Zunahme definierter immunkompetenter Zellen als Möglichkeit einer unspezifischen Behandlung entzündlicher Vorgänge unterschiedlicher kausaler Pathogenese;
- die dominant spezifische Zunahme der Zellzahlen der B-Lymphozyten als Adjuvanz zur Therapie toxisch ausgelöster B-Zell-Suppression;
- der Rückgang von Bilirubin sowie des leberspezifischen Aktivitätswertes von GPT unter dem Aspekt eines hepatokurativen Effektes;
- die Abnahme der Glucosewertes im Serum als funktionelles Äquivalent für eine hypoglykämische Wirkung;
- die Abnahme der Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff als Zeichen einer Verbesserung der renal n Funktion und der Entgiftung des im Eiweißstoffwechsel entstehenden Ammoniaks und im Zusammenhang mit diesem Reaktionszyklus eine gesteigerte mitochondriale Leistung der

Hepatozyten;

- fehlende Anzeichen unerwünschter Wirkungen.

Die registrierten Änderungen definierter hämatologischer und klinisch-chemischer
Analysenwerte sind unter zwei Aspekten zu betrachten:

Einerseits sprechen die erfindungsgemäßen Ergebnisse der verwendeten Parameter für die in der Literatur beschriebenen hepatokurativen, -protektiven und hypolipidämischen Effekte der eingesetzten Artischocken-Extrakte, andererseits für neue - bisher noch nicht bekannte - biologische Wirkungen, die unter therapeutischen Aspekten bei Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, der Leber- und Nierenfunktion sowie Defiziten des zellulären Immunstatus Verwendung finden könnten.

Die oral applizierten Artischocken-Extrakte unterschiedlicher Herkunft und Konzentration zeigten hinsichtlich der Zellzahlzunahme sowie der wertmäßigen Veränderung der relativen Zellzahlwerte aller lymphatischen Zellen bioäquivalente Potentiale. Ebenfalls bioäquivalente Übereinstimmung wurde bei den klinisch-chemischen Parametern Bilirubin, Kreatinin, GPT, Cholesterin, Calcium, Kalium und Protein festgestellt.

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß die eingesetzten Artischocken-(Cynara)-Extrakte insbesondere zur zellulären Immunstimulation geeignet sind. Der Einsatz der Extrakte bewirkte eine Zunahme der Zellzahl von Leukozyten, segmentkernigen Granulozyten und Lymphozyten, T-, B-, Helfer-, Suppressor- und NK-Zellen, insbesondere der B-Lymphozyten.

Die Artischocken-(Cynara)-Extrakte eignen sich besonders zur Behandlung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, insbesondere zur Verbesserung der prädiabetischen Stoffwechselsituation sowie der Dosisreduktion von chemisch definierten Antidiabetika einschließlich Insulin und der simultanen Applikation der

5 Extrakte bei Restfunktion des endokrinen Pankreas. Neben der Behandlung von Leber- und Nierenfunktionsstörungen sind die Artischocken-(Cynara)-Extrakte auch geeignet zur adjuvanten Therapie eines gestörten Immunsystems in Folge endogener und exogener Faktoren, beispielsweise in der Chemo- oder Radiotherapie.

10 Die Artischocken-(Cynara)-Extrakte sind darüber hinaus geeignet zur Behandlung von prädiabetischer, zum Beispiel seniler Verlaufsform, zur Behandlung von latenter diabetischer Stoffwechsellage, zum Beispiel infolge von Schwangerschaft, Infektion, Streß, Fettleibigkeit sowie als adjuvante Therapie des Diabetes mellitus bei noch vorhandener Restfunktion des Pankreas in Form einer Kombinationstherapie.

15 Die Cynarapräparation verbessert tierexperimentell das morpho-funktionelle Substrat der Langerhans'schen Inseln im Pankreas im Sinne einer gesteigerten endokrinen Pankreasfunktion. Sowohl tierexperimentell als auch klinisch konnte eine eindeutige hypoglykämische Wirkung nachgewiesen werden.

20 Aus dem Blickwinkel der Therapie bedeutet dies bei noch vorhandener Restfunktion des Pankreas

- Reduzierung von Insulindosis (bei simultaner Applikation von 3 x 600 - 900 mg der Cynarapräparation/Tag individuelle Senkung der Insulinmenge erforderlich)
 - Reduzierung der chemisch definierten Antidiabetika (individuelle Dosierung erforderliche); diesbezügliche Auswirkungen: protektive Wirkung gegen das hepato-, nephro- und kardiotoxische Potential der chronischen Applikation chemisch definierter oraler Antidiabetika.
- 25

30 Zur weiterführenden Klärung des Wirkmechanismus des eingesetzten Extraktes auf das zentrale Stoffwechselorgan Leber wurden in vivo partielle toxisch

Alt rationen des Leberparenchyms durch simultane Applikation von Tetrachlorkohlenstoff induziert. Durch die erfindungsgemäße Verwendung des Artischocken-(Cynara)-Extraktes wurde die durch Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufene Lebernekrose nicht verhindert, jedoch in ihrer Ausdehnung deutlich eingeschränkt. Perifokale, weniger oder nicht geschädigte Parenchymareale imponierten durch eine funktionelle Kernschwellung, charakterisiert durch besonders große, helle Kerne mit lockerem Chromatingerüst und große, stark basophile Nukleole.

Diese mikromorphologischen Hinweise auf eine gesteigerte Proteinbiosynthese der intakten Leberzellareale zwischen den Kernekrosen waren mit gehäuftem Auftreten von Leberzellmitosen sowie zwei- oder mehrkernigen Hepatozyten gekoppelt. Die Befunde lassen sich im Sinne einer Mobilisierung des Leberzellstoffwechsels und einer beginnenden Leberzellregeneration - induziert durch die simultane Behandlung mit den Artischocken-(Cynara)-Extrakten - interpretieren.

Die Wertung wurde durch den Nachweis der qualitativen und quantitativen Enzymaktivität der Succhinatdehydrogenase erhärtet. Unter dem Einfluß der Verwendung der Artischocken-Extrakte kam es zu einer eindeutigen Verkleinerung der Succhinatdehydrogenase-negativen Areale. Die intakten perifokalen Areale waren durch eine Succhinatdehydrogenase-Hyperaktivität charakterisiert. Letztere kann als Ausdruck einer kompensatorischen Überreaktion des intakten Parenchyms angesehen werden.

In einer weiteren In-vivo-Studie wurde die Wirkung von Artischocken-Extrakten, auch in Kombination mit Echinacea-Extrakten (*E. pallida* und *E. angustifolia*) auf toxisch induzierte Alterationen von Leber und lymphatischen Organen durch Cytostatika, insbesondere Cyclophosphamid untersucht. Letztere Substanz induzierte bei der Ratte eine Atrophie des roten Knochenmarks, der lymphatischen Organe, der Peyer'schen Plaques, des Thymus, der Milz und der Lymphknoten. Durch die gleichzeitige Behandlung mit Cynara-Extrakten wurde die schädigende

Wirkung von Cyclophosphamid reduziert. Durch eine weitere simultane Behandlung mit Cynara- und Echinacea-Extrakten wurden die zellschädigenden Effekte sogar deutlich reduziert (synergistischer Effekt von Cynara und Echinacea). Nach Applikation des alkylierenden Zytostatikums läßt sich histologisch in Knochenmark, Thymus, Milz, mesenterialen und zervikalen Lymphknoten und Peyerschen Plaques eine partielle akzidentielle Regeneration nach simultaner Behandlung mit der Cynarapräparation nachweisen, welche durch die simultane Applikation von Echinacea-Extrakten synergistisch positiv beeinflusst wird. Mikromorphologisch zeigen die entsprechenden Organe deutliche Anzeichen einer Restaurierung der organspezifischen Architektur und eine deutliche Wiederbesiedlung des retikulären Stromas mit intakten Zellen der myeloischen und insbesondere der lymphatischen Gruppe.

Diese akzidentielle Regeneration des blutbildenden und lymphoretikulären Gewebes läßt keine Anzeichen einer gesteigerten mitotischen Aktivität im Sinne einer pathologisch gesteigerten Proliferation erkennen. Cyclophosphamid induzierte eine Atrophie des Thymus in Form einer Eliminierung der Lymphozyten durch einen antiproliferativen Effekt, der allgemein ausgeprägter auf B-Zellen als auf T-Zellen war. Diese unterschiedliche Wirkung des lymphozytotoxischen Einflusses von Cyclophosphamid liegt in voneinander abweichenden Stoffwechselleistungen dieser Zellqualitäten begründet.

Nach simultaner peroraler Applikation der Artischocken-Extrakte und Cyclophosphamid an Ratten über einen Zeitraum von 14 Tagen konnte die vollständige Eliminierung der Lymphozyten aus Cortex und Mark des Thymus durch das antitoxische Potential der Artischocken-Extrakte verhindert werden. Dieser Effekt konnte durch die zusätzliche Applikation von Echinacea-Extrakten noch gesteigert werden.

Es kam bereits unter dem therapeutischen Einfluß der Artischocken-Extrakte allein

zu einer deutlichen lymphozytären Re-Population des Thymus, die etwa bei 40 % im Vergleich mit den Kontrollen lag.

5 Im Falle des Lymphknotens zum Beispiel erkennt man histologisch eine Wiederbesiedlung des retikulären Gewebes mit Zellen der Lymphatischen Gruppe. In der parakortikalen Zone imponieren dichtgelagerte, intakte lymphatische Zellen, in der kortikalen Zone befinden sich locker gelagerte, intakte Lymphozyten mit deutlicher Tendenz zur subkapsulären Follikelbildung. Mit der Wiederherstellung der charakteristischen Mikrostruktur des lymphoretikulären Gewebes im Lymphknoten
10 setzt offensichtlich auch dessen Funktion wieder ein.

In jüngster Zeit haben die verschiedenen Reaktionsformen des Lymphknotens eine praktische Bedeutung erlangt: wird im Drainagegebiet von Karzinomen (Mammakarzinom, Portiokarzinom) eine Stimulation der T-Zellen (Parakortikalzone)
15 beobachtet, so besteht bei den Patienten eine bessere Prognose als bei der Aktivierung der B-Zellen-Region oder keiner Reaktion des Lymphknotens.

Die erfolgreiche Abwehr belebter äußerer Krankheitsursachen durch das körpereigene Immunsystem hängt ganz entscheidend von der Stärke und Qualität der
20 Immunreaktion des Wirtes ab. Eine intakte, zelluläre und humorale Abwehr des Wirtsorganismus kann Entstehung und Ausbreitung eines Tumors in Schach halten. Die wesentlichste Quelle der Abwehrschwäche heutzutage ist aber die zytostatische Kortikoidtherapie bei Krebspatienten.

25 Letztendlich kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die Cynarapräparation auch in Kombination mit Echinacea-Zubereitungen in oraler Applikationsform therapeutisch als Adjuvanz der malignen Tumorbehandlung sowie der chemozytostatischen und radiologischen Tumorbehandlung geeignet ist.

30 Obwohl unterschiedliche sekundäre Surrogat das pharmakodynamische Wirkprofil

extraktspezifisch beschreiben, ist ein "Grundschemata allgemeiner Reaktionen" in der Wirkung zu erkennen. In Abhängigkeit von Wirkstoff, Dosis und Dauer der Applikation wurden Targetorgane aufgrund von Wechselwirkungen zwischen Endokrinum, Nerven- und Immunsystem beeinflusst.

5

Ähnliche Effekte auf das O-MALT-System des Dünndarms, des Knochenmarks, des Thymus, der Milz, der Lymphknoten, der Leber, der Bauchspeicheldrüse und der Nieren wie zuvor für Cynara und Echinacea beschrieben, wurden experimentell am Tiermodell der Ratte auch nach der Applikation von Urtica-Extrakten und Cynara-Extrakten aus der Wurzel, den Blättern und dem Kraut beobachtet.

10

In der gleichen Studie zeigten Artischocken-Extrakte eine identische therapeutische Wirkung auf den mesenterialen Lymphknoten. Auch bei diesem Organ wurde die völlige Entspeicherung unter Cyclophosphamid durch eine lymphozytäre Neubesiedlung unter Behandlung mit Artischocken-Extrakten kompensiert. Dieser protektive Effekt betraf in erster Linie die Lymphoblasten in den T-Regionen, weniger ausgeprägt die Lymphozyten aus den B-Regionen und die reifen kleinzelligen Lymphozyten aus den T-Regionen.

15

In einer klinischen "Out-patient"-Studie wurde über 14 Wochen an Patienten mit Hyperlipidämien und begleitender Hepatopathie die Wirkung der Artischocken-Extrakte untersucht. Die Extrakte beeinflussten positiv die pathologische Stoffwechselsituation des Patienten mit Hypercholesterinämie und/oder Hypertriglyzeridämie. Gleichzeitig kam es zu einer Senkung erhöhter leberspezifischer Enzymaktivitätswerte.

20
25

Ausführungsbeispiele

Eine klinische Studie zur Wirkung von Artischocken-Extrakten bei Patienten mit Hyperlipidämien und Hepatopathien wurde an 40 Patienten im Alter von 50-80

30

Jahren durchgeführt, die durchschnittlich 19 Tage lang mit der folgenden Zusammensetzung behandelt wurden:

Trockenextrakt aus Artischockenblättern (25-35:1) 60,00 Gew.-%

5 Auszugsmittel: gereinigtes Wasser DAB 10

sonstige Bestandteile:

Glucose 12,75 Gew.-%

hochdisperses Siliciumdioxid 7,75 Gew.-%

10 Talkum 2,8 Gew.-%

Magnesiumstearat 0,8 Gew.-%

Calciumcarbonat 11,4 Gew.-%

Saccharose 0,6 Gew.-%

Kartoffelstärke 3,9 Gew.-%

15

Die Patienten wurden wegen bestehender Fettstoffwechselstörungen und Hepatopathien behandelt, wobei eine medikamentöse Dauerbehandlung anderer gleichzeitig bestehender Grunderkrankungen (Diabetes, Hypertonie, Kardiopathie, Hyperurikämie, Asthma, Epilepsie, Schilddrüsenerkrankungen und Osteoporose)

20 unverändert beibehalten wurde.

28 % dieses Patientenkollektivs wiesen Lebererkrankungen auf, 12 % waren Diabetiker, die chemisch-definierte Antidiabetika erhielten und 47 % zeigten erhöhte Lipid- und Gamma-GT-Werte zum Teil mit Herzerkrankungen sowie Hypertonie.

25 Die Patienten mit Herz-Kreislaufferkrankungen wurden auch während der Behandlungsphase mit der Cynara-Präparation (300 mg) weiterhin mit ACE-Hemmern (45 %), Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten (5 %), Ca-Antagonisten (40 %), Diuretika (45 %) oder mit einem entsprechenden Kombinationspräparat dieser Stoffklassen (15 %) simultan behandelt.

30

Auffallig war, daß unter der simultanen Einnahme der Cynara-Präparation mit ACE-Hemmern, Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten, Ca-Antagonisten, Diuretika oder mit einem entsprechenden Kombinationspräparat dieser Stoffklassen nach durchschnittlich 19 Tagen die Gamma-GT-Werte um 8,7 %, die GPT-Werte um 11,6 %, die GOT-Werte um 10,0 % fielen.

Bei 21 Patienten mit hyperlipidämischen und hypertensiven Werten konnte infolge einer lipidspiegelsenkenden Cynaratherapie nicht nur eine Erniedrigung der erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerte, sondern auch eine Senkung der systolischen Blutdruckwerte um durchschnittlich 5 % und der diastolischen um 6,8 % registriert werden. Dies läßt den Schluß zu, daß die Cynaratherapie auch einen antihypertensiven Effekt bei grenzwertiger hypertensiver Lage und darüber hinaus bei höheren Blutdruckwerten einen synergistischen adjuvanten hypotonischen Effekt nach simultaner Applikation mit chemisch definierten Antihypertonika ausübt. Letztendlich hat dies zur Folge, daß die notwendige Dosis chemisch-definierter Antihypertonika reduziert und damit das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen eingeschränkt werden kann.

Bekannt ist, daß zum Beispiel die Synthese der Gamma-GT in der Leber durch Cholestase, chronischen Alkoholgenuß und Pharmaka in therapeutischer Dosis induziert werden kann. Es kommt sowohl zu einer Aktivitätszunahme der löslichen Gamma-GT in den Hepatozyten als auch zu einer Ausbreitung der Membran-gebundenen Form. Die im Serum meßbar erhöhte Gamma-GT nach Induktion der Synthese ist von Art und Ausmaß der Noxe abhängig.

Diese Zusammenhänge, insbesondere die Erhöhung der Gamma-GT Aktivitäts-Werte infolge beispielsweise chronischer Applikation von chemisch definierten Pharmaka zum anderen die Erniedrigung erhöhter Gamma-GT Aktivitäts-Werte infolge der simultanen Applikation der Cynarapräparate lassen die Schlußfolgerung zu, daß die Artischocken-Trockenextrakte infolge der simultanen Applikation das

teilweise ausgeprägte hepatotoxische Potential der ACE-Hemmer, Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten, Ca-Antagonisten, Diuretika, oder entsprechender Kombinationspräparate nicht verstärkt sondern vielmehr deutlich verringert.

- 5 Diese hepatoprotektiven und -kurativen Effekte der Cynara-Präparation wurden durch tierexperimentell erhobene Befunde bei simultaner Applikation mit Clofibrat der Cyclophosphamide gestützt.

10 Die dabei zur Auswertung gelangten klinisch-chemischen Parameter waren mit denen, die in den vorliegenden In-vivo-Studien verwendet wurden, weitgehend identisch. Die Ergebnisse dieser Patientenstudie zeigten bei einer Reihe der Parameter eine auffallende Übereinstimmung:

15	Gesamtcholesterin	-12,0 % (Patienten) versus -30 % (in-vivo)
	GPT	-11,9 % versus -11,6 %
	Bilirubin	-7,7 % versus -5,1 %
	Glucose	-8,7 % versus -8,5 %

20 Daraus läßt sich die Schlußfolgerung ableiten, daß die methodisch präzise erhobenen und reproduzierbaren Daten der vorliegenden In-vivo-Studien durchaus mittels eines Analogieschlusses auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar sind.

25 Männliche Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 310 g wurden unter konventionellen Bedingungen bei Raumtemperatur von 21°C +/- 1°C einer relativen Luftfeuchtigkeit von etwa 60 % und einem 12stündigen Tag-/Nacht-Rhythmus gehalten. Sie unterlagen vor Versuchsbeginn einer Akklimatisation von 12 Tagen an die Haltungsbedingungen.

30 Die Ernährung erfolgte mit einer pelletierten Standarddiät Altromin C1000.

Als Trinkwasser erhielten die Tiere Leitungswasser ad libidum.

Als Artischocken-Extrakt und Dosierung wurde folgendes eingesetzt:

- 5 1. Calciumcarbonat- und Saccarid-haltiges Granulat mit standardisiertem Trockenextrakt aus der Frischpflanze von Artischockenblättern (25-23:1) und den obigen Nebenbestandteilen;
 Auszugsmittel: Gereinigtes Wasser DAB 10;
 Ausgangsdroge: frische Artischockenblätter (*Cynarae folium*) Hagers
 10 Handbuch/PFX;
 Applikationsform: Granulat 1,67 mg (= 1 mg nativer *Cynara*-Trockenextrakt FC suspendiert in 0,02 ml Aqua dest.) 0,5 ml = 25 mg/250 mg KGW.

10 männliche Wistar-Ratten wurden zur Untersuchung in folgende Behandlungsgruppen eingeteilt:

Gruppe:		Dosis:	Tierzahl:
		(mg/kg KGW)	
I	Kontrollgruppe	—	5
20 II	FC	100	5

Die erfindungsgemäße Prüfsubstanz FC wurde einmal täglich 7 Tage lang den nicht sedierten Tieren intragastral mit Hilfe einer starren Knopfsonde verabreicht. Die Suspensionen wurden unmittelbar vor ihrer Applikation frisch hergestellt und
 25 homogen appliziert. Die Kontrolltiere erhielten physiologische NaCl-Lösung in äquivalentem Volumen.

Die vorliegenden Untersuchungen verfolgten das Ziel, mit Hilfe eines definierten In-vivo-Modells spezifisch Marker simultan zu erfassen, die die therapeutische
 30 Wirkung als synergistischen Effekt unterschiedlich beeinflusster physiologischer

Regelkreise frühzeitig anzeigen.

Im einzelnen wurden im peripheren Blut erfaßt:

- kombiniert:

5 Erythrozyten (RBC), Leukozyten (WBC), Thrombozyten (PLT), Hämoglobin (HGB), Hämatokrit (HCT), Erythrozytenindizes:

Mittleres Zellvolumen (MCV), mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC) und Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)

10

- durchflußzytometrisch:

Leukozytendifferenzierung: Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten, B-, T-Zellen, Helfer- und Suppressorzellen

15

- kombiniert:

GPT, GOT;

Glucose,

Cholesterin, Triglyzeride,

Na, Cl,

20

Kreatinin, Harnstoff.

Mit Hilfe des vollautomatischen Hämatologie-Analysengerätes Sysmex K-1000 konnten bestimmt werden: WBC, RBC, PLT, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC.

25

Die Haupteinheit dieses Gerätes bestand im wesentlichen aus einem hydraulischen (HS) und einem elektronischen System (ES). Mit Hilfe des HS wurde angesaugt, pipettiert, verdünnt, gemischt und lysiert. Das ES analysierte und wandelte die Signale des HS um und übermittelte die Ergebnisse an den Drucker. Das ES überwacht mit Hilfe von Mikroprozessoren ebenso die Testabläufe, die Teststation und führte die Qualitätskontrolle durch.

30

Der Hämatokritwert gab den prozentualen Volumenanteil der Erythrozyten im Blut an. Hämoglobin, das in den Erythrozyten enthaltene Chromoprotein war neben der Erythrozytenzahl und dem Hämatokritwert ein wichtiges Kriterium der Diagnostik von Anämien. Die Klassifizierung erfolgte durch die Erythrozytenindizes. Erythrozytengröße und Hämoglobingehalt wurden durch das Erythrozytenvolumen (MCV = mean corpuscular volume), den Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH = mean corpuscular haemoglobin) und die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC = mean corpuscular haemoglobin concentration) gekennzeichnet. Die Erythrozyten-Verteilungsbreite (RDW = red cell distribution width) war ein Maß der Anisozytose.

Die Parameter wie Enzyme, Glucose, Lipide, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff und Protein wurden mit Hilfe des Analysengerätes Cobas Mira selektiv, methodenorientiert, photometrisch oder ionenselektiv erfaßt. Der Zusatzreport lieferte analysenspezifisch Daten der Qualitätskontrolle und Statistik.

Die Leukozytendifferenzierung wurde mit Hilfe des Durchflußzytometers FACScan nach entsprechender Lysierung der Vollblutprobe durchgeführt. (Streulichtmessung).

Die Lymphozytendifferenzierung erfolgte nach spezifischer monoklonaler Inkubation mittels fluoreszenzaktivierter Zellsortierung (Fluoreszenzmessung).

Quantitativ wurden am 7. Behandlungstag analysiert:

Leukozyten (gesamt), Lymphozyten (gesamt),
T-Lymphozyten (CD2+/CD45 RA-),
B-Lymphozyten (CD2-/CD45 RA+),
Helfer-Lymphozyten (CD4-/CD8b+)
sowie NK-Zellen (CD8a+/CD8b-).

Zur Phänotypisierung der Lymphozyten wurden diese mit folgenden Antikörpern der Fa. Pharmingen, San Diego, USA inkubiert, an welche ein Fluorochrom gekoppelt ist:

Fluorescein Isothiocyanate (FITC) conjugated Mouse Anti-Rat CD2 Monoclonal Antibody,

-Phycoerythrin (R-PE) conj. Mouse Anti-Rat CD45RA OR A/B Monoclonal Antibody,

Fluorescein Isothiocyanate (FITC) Mouse Anti-Rat CD4 Monoclonal Antibody,

R-Phycoerythrin (R-PE) conj. Mouse Anti-Rat CD8 ($\beta\beta$ -Chain) Monoclonal Antibody,

Fluorescein Isothiocyanate (FITC) con. Mouse Anti-Rat CD8a Monoclonal Antibody.

Ansatz: a) CD2/CD45RA = T- und B-Zellen

b) CD4/CD8b = T_4 - und T_8 -Zellen

c) CD8a/CD8b = NK-Zellen

Je 5 μ l Antikörper wurden mit 50 μ l Na-EDTA-Blut bei Zimmertemperatur im Dunkeln 20 min lang inkubiert. Die Suspension wurde mit 2 ml Lyses Reagenz der Fa. Becton-Dickinson geschüttelt und wie beschrieben 10 min lang inkubiert. 6 min lang wurde anschließend bei 400 G zentrifugiert, der Überstand abgegossen. Das Sediment wurde mit 3 ml Cell-Wash gewaschen und 6 min lang bei 400 G zentrifugiert. Das Sediment wurde in 100 μ l Cell-Wash aufgenommen. Die Suspension wurde mit Hilfe des Durchflußzytometers analysiert.

Während der Akklimation vor Versuchsbeginn und im Verlauf der gesamten Versuchsdauer wurde das Allgemeinbefinden der Tiere kontrolliert. Zusätzlich erfolgte täglich eine Bestimmung des Körpergewichts.

Die Tiere aller Gruppen wurden am Versuchsende schmerzlos getötet und sezziert.

Die Organe der Bauch-, Becken- und Brusthöhle wurden makroskopisch befundet und Milz und Thymus wurden gewogen.

5 Alle Tiere überstanden die intragastrale Applikation ohne Beeinträchtigungen. Die Tiere, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden, zeigten klinisch kein nachteiliges Verhalten bis zum Versuchsende. Während der Behandlungsperiode stieg das durchschnittliche Körpergewicht in den Gruppen

10	I	Kontrollgruppe	um 12,6 %
	II	FC	um 8,1 %.

Das durchschnittliche Körpergewicht der Behandlungsgruppe FC nahm im Vergleich mit demjenigen der Kontrollgruppe prozentual wertmäßig geringer zu. Dies war überwiegend auf den aquaretischen Effekt der Prüfsubstanz zurückzuführen.

Das Potential der Prüfsubstanz FC wurde indirekt durch ihre Stimulationswirkung auf die Anzahl der Leukozyten (WBC), Erythrozyten (RBC) und Thrombozyten (PLT) bestimmt.

20 Tab. 1 enthält die einzelnen Meßwerte dieser Zellzahlen nach Behandlungsende, Tab. 2 die entsprechenden durchschnittlichen Zellzahlwerte je Gruppe und die entsprechende prozentuale Veränderung dieser Werte in Bezug zu denjenigen der Kontrollgruppe.

25

Für die erfindungsgemäße Prüfsubstanz FC wurde gemessen:

- eine deutliche Zunahme der Leukozytenzahl um 35 %¹⁾,
- die übrigen Parameter wie RBC und PLT variierten innerhalb einer physiologischen Bandbreite von -1 / bis -2%.

30

(¹) entsprechende Werte der Kontrollgruppe = 100%)

Tabelle 1

	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
Gruppe I								
Mittelwert	8820	5,954	7,74	0,3712	62,38	1301,2	20,86	1049,8
Standard-abw.	617,74	0,20	0,19	0,01	1,40	47,94	0,43	41,37
Gruppe II								
Mittelwert	11920	5,834	7,86	0,3696	63,34	1347,6	21,26	1038,25
Standard-abw.	1410,53	0,09	0,14	0,01	1,59	24,79	0,21	87,01

Anzahl der Erythrozyten (RBC) in $10^{12}/l$, der Leukozyten (WBC), und der Thrombozyten (PLT) in $10^9/l$. Stoffmengenkonzentration von Hämoglobin (HGB) in mmol/l, Hämatokrit (HCT) in l/l, MCV in fl und MCHC in mmol/l, MCH in a mol.

(Umrechnung: mmol/l = g/dl x 0,6206;

l/l = % x 100; fl = μm^3 ; fmol = pg x 0,062;

a mol = 62 x pg)

Gruppe mg/kg KGW/Tag

I Kontrollgruppe

II FC

100

Tabelle 2

	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH
Gruppe I	8820	5,954	7,74	0,3712	62,38	1301,2
Gruppe II	11920	5,834	7,86	0,3696	63,34	1347,6
Veränderungen gegenüber der Gruppe I (%)						
	WBC	RBC	HGB	PLT	HCT	MCV
Gruppe II	35,15	-2,02	1,55	-1,10	-0,43	1,54

10 Durchschnittliche Zellzahlwerte der Erythrozyten in $10^2/l$, der Leukozyten und der Thrombozyten in $10^9/l$, Stoffmengenkonzentration von Hämoglobin in mol/l, Hämatokrit in l/l, MCV in fl, MCH in a mol, MCHC in mmol/l.

Prozentuale Veränderungen der aufgeführten Werte in Bezug zu den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe.

15

Gruppe	mg/kg KGW/Tag
I Kontrollgruppe	—
II FC	100

20 Die Prüfsubstanz FC zeigt keinen physiologisch bedeutsamen Einfluß auf HGB, HCT, MCV und MCHC.

Folgende klinisch-chemische Stoffwechsel-Meßgrößen wurden kombiniert methodenspezifisch analysiert:

25

Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruva-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Glucose, Cholesterin, Triglyzeride, Calcium und Natrium.

30 Für die Prüfsubstanz FC wurde gemessen:

- eine deutliche Abnahme von:

Kreatinin um 16,7 %

GPT um 11,6 %

Cholesterin um 30,0 %

Glucose um 8,5 %

5

- eine geringe Abnahme von:

Bilirubin um 5,1 %

Harnstoff um 4,6 %

GLDH um 3,2 %

10

Triglyzeride um 1,0 %

Für die Prüfsubstanz FC wurde in Art und Intensität vergleichbare bioäquivalente Änderungen von Bilirubin, Kreatinin, GPT, Cholesterin, Calcium, Kalium und Protein gemessen.

15

In der Behandlungsgruppen II wurde im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Zellzahlen der segmentkernigen Granulozyten, Monozyten, T- und B-Lymphozyten, Helfer-, Suppressor- und NK-Zellen wiedergegeben.

20

Für die Prüfsubstanz FC wurde eine Zunahme gemessen:

- Leukozyten um 35,2 %¹⁾
- Lymphozyten um 31,1 %
- T-Lymphozyten um 15,3 %
- B-Lymphozyten um 58,5 %
- 25 Helfer-Zellen um 14,0 %
- Suppressor-Zellen um 20,3 %
- Monozyten um 24,5 %

(¹⁾ entsprechende Werte der Kontrollgruppe = 100 %)

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Artischocken-(Cynara)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten aus der Frischpflanze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von strahlen-, infektions- und chemisch bedingten Organ- und Gewebeschädigungen, insbesondere des O-MALT-Systems des Dünndarms (entzündliche Erkrankungen, Enteritis regionalis Crohn), des Knochenmarks (Knochenmarkaplasie), des Thymus (Dysfunktion, Aplasie oder Hypoplasie), der Milz (Dysfunktion) und der Lymphknoten (Aplasie oder Hypoplasie infolge medikamenten- oder strahlenbedingter Schädigung), der Leber (Atrophie, Nekrose), Hepatitis A, B und C, der Bauchspeicheldrüse (Insuffizienz der exokrinen, sekretorischen Funktion von Proteasen, Esterasen, Carbohydrasen und Nukleasen sowie der endokrinen Funktionsstörung des Kohlenhydratstoffwechsels [Langerhanssche Inseln]) und der Nieren (Insuffizienz) sowie von allgemein immunsupprimierten Zuständen, zur zellulären Immunstimulation, zur Therapie von Leukozytopenie, Granulozytopenie, Lymphozytopenie und bei Immunglobulinmangelzuständen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die zelluläre Immunstimulation eine Zunahme der Zellzahlen von Leukozyten, segmentkernigen Granulozyten und Lymphozyten, T-, B-, Helfer-, Suppressor- und NK-Zellen, insbesondere von B-Lymphozyten in der terminalen Strombahn bewirkt, daß eine Zunahme vitaler Lymphozyten in der Rindenzone und den -follikeln in den Peyersche Plaques (Dünndarm) zu erkennen ist, die mit einer sekretorischen Induktion von sIGA in den Dünndarm verbunden ist, daß eine Zunahme aller Blutbildungselemente im Knochenmark feststellbar ist, daß eine zelluläre Stimulation immunkompetenter Zellen in Thymus, Milz und mesenterialen Lymphknoten nachweisbar ist und/oder daß die Stoffwechselfunktionen von Leber, Pankreas und Nieren (Senkung

der Serumwerte von Kreatinin) deutlich aktiviert werden.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und der Leber- und Nierenfunktion, zur Behandlung von prädiabetischen, insbesondere senilen Verlaufsformen, zur Behandlung von Infektionen, Streß und/oder Fettleibigkeit, zur Behandlung von Bluthochdruck bei grenzwertiger hypertoner Lage und als synergistisches Adjuvanz nach simultaner Applikation mit chemisch definierten Antihypertonika.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 als orale Adjuvanzen der malignen Tumorbehandlung, insbesondere der Behandlung von Mamma-, Portio-, Kolon- oder Prostatakarzinomen, auch in Kombination mit Cytostatika, insbesondere Cyclophosphamid oder Strahlentherapie.
5. Verwendung nach Anspruch 1 zur Steigerung der Verträglichkeit von chemo-, zytostatischer, radiologischer Therapie, insbesondere in Kombination mit chemisch definierten Substanzen, ausgewählt aus Clofibrat, ACE-Hemmern, α -2-Rezeptor-Antagonisten, Ca-Antagonisten und/oder Diuretika, als Adjuvanz der Analgesie, insbesondere als pharmakologisch Komponente der positiven Beeinflussung der Wechselwirkungen zwischen Endokrinum, Nerven- und Immunsystem.
6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 als Adjuvanz bei der Behandlung von bakteriell und viral induzierten Krankheitsbildern, insbesondere entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms (Enteritis regionalis Crohn), der Bauchspeicheldrüse und der Nieren, Leberatrophie, Hepatitis A, B und C, Hautläsionen (Ulcus cruris), wie auch Herpes simplex I und II und Herpes zoster.

7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 als Frischpflanze, insbesondere Preßsaft in extrahierter Form mit Hilfe von wäßrigen, organischen und/oder überkritischen Lösungsmitteln, insbesondere Kohlendioxid, in getrockneter Form, insbesondere Pulver, Trockenextrakte aus der Frischpflanze oder Droge (getrocknete Pflanze), Granulat, insbesondere Kapsel und als Tablette, insbesondere Dragee oder Pastille.
8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man Cynara Extrakte mit einem Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV nativ) von 25 bis 35 zu 1 einsetzt.
9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Artischocken-(Cynara)-Extrakte in Kombination mit Echinacea-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten (*E. pallida* und *E. angustifolia*) und/oder mit Brennessel-(*Urtica*)-Extrakten, insbesondere Trockenextrakten aus den Wurzeln, Blättern oder Kraut einsetzt.
10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man Echinacea-Extrakte, mit einem Droge-Extrakt-Verhältnis von 4 bis 8 zu 1 einsetzt.
11. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man Brennessel-(*Urtica*)-Extrakte einem Droge-Extrakt-Verhältnis von 6 bis 15 zu 1 einsetzt.
12. Oral applizierbares Arzneimittel enthaltend Artischocken-(Cynara)-Trockenextrakte, wie in einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 definiert, in Calciumcarbonat- und Saccharid-haltiger Granulatform.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/03561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 7943 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 79-78591B XP002044076 & SU 644 771 A (KHARK CHEM-PHARM) . 1 March 1979 see abstract	
A	FR 2 183 529 A (JOUANY JEAN MICHEL) 21 December 1973	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 1997

Date of mailing of the international search report

10.11.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 97/03561

Patent document
cited in search report

Publication
date

Patent family
member(s)

Publication
date

FR 2183529 A

21-12-73

NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 97/03561

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 7943 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 79-78591B XP002044076 & SU 644 771 A (KHARK CHEM-PHARM) , 1.März 1979 siehe Zusammenfassung</p> <p>---</p>	
A	<p>FR 2 183 529 A (JOUANY JEAN MICHEL) 21.Dezember 1973</p> <p>-----</p>	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Oktober 1997

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

10.11.97

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Information Aktenzeichen

PCT/EP 97/03561

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der
Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

FR 2183529 A

21-12-73

KEINE